

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
5 décembre 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/096903 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 409/14**

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01767

(22) Date de dépôt international : 27 mai 2002 (27.05.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01 06909 28 mai 2001 (28.05.2001) FR  
02 01256 4 février 2002 (04.02.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 allée de la Prévôté,  
F-94320 Thiais (FR). HITTINGER, Augustin [FR/FR];  
11 rue Galliéni, F-91430 Igny (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron,  
F-92165 Antony Cedex (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: CHEMICAL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS AN ANTI-ELOMERASE AGENT

(54) Titre : DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

(57) Abstract: The invention relates to cancer therapy and concerns novel anti-cancer agents having a specific action mechanism. The invention also relates to novel chemical compounds and the use thereof in humans.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.



WO 02/096903 A2

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT  
ANTITELOMERASE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien  
5 particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures  
spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN), ou de l'acide  
10 ribonucléique (ARN). Ces nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes aminoaromatiques. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines).  
15 L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du  
20 point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule  
25 perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement senescente. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle  
30 permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette

caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non nucléotidiques qui ont été utilisées dans l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés perylenes et des carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux heterocycles.

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN et notamment la structure G-quadruplex des télomères et par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

(1A) cycle aromatique azoté – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – (CO)<sub>n</sub>- répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub>  
- cycle aromatique ou non aromatique avec n, m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◇ une benzamidine ou
  - ◇ une pyridine

- le cycle aromatique ou non aromatique représente
  - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◇ une benzamidine ou
  - ◇ une pyridine ou
  - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkénylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
  - ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :
  - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
  - ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons

renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, -thiényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou

◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, -thiényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine

étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.

La présente invention a ainsi notamment pour objet les produits qui répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté -NR<sub>3</sub>-(CO)<sub>n</sub>- répartiteur -(CO)<sub>m</sub>-NR'<sub>3</sub>- cycle aromatique ou non aromatique avec n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

◇ une benzamidine ou

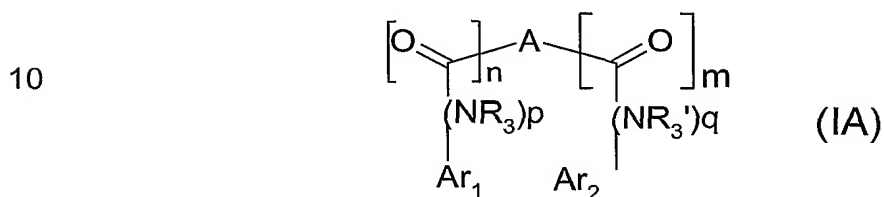
- ◇ une pyridine
- le cycle aromatique ou non aromatique représente
  - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◇ une benzamidine ou
  - ◇ une pyridine ou
  - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
  - ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :
  - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote
  - ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- ou
  - 5 ◇ un groupe diazine, les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine
- étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement
- 10 substitué par NH<sub>2</sub>, que n et m représentent 1 et R<sup>3</sup> et R<sup>3</sup>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.
- 15 On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.
- 20 La présente invention concerne notamment les composés ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-,
- 25 -CH=CH- et diazine, plus particulièrement parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -CH=CH- et diazine, et encore plus particulièrement parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, et diazine
- 30 tels que définis ci-dessus.
- On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus ceux comportant un répartiteur choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que par exemple thiényl et pyridyle, un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et diazine tels que définis ci-dessus et
- 35

éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrimidines.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

La présente invention concerne particulièrement les composés définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IA) ci-dessous :



avec n, m, p et q identiques ou différents représentant l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :

- A représente:

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,

- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou

- ◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine que peut représenter A, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

- quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :



- 5

  - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- 10

  - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - une benzamidine ou
  - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
- 15

quand  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont différents

  - $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour  $Ar_1$  et  $Ar_2$  ou
  - $Ar_1$  représente l'une des possibilités ci-dessus et  $Ar_2$  représente
    - \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
    - \* un noyau pyridyle
    - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des
- 20

25

30

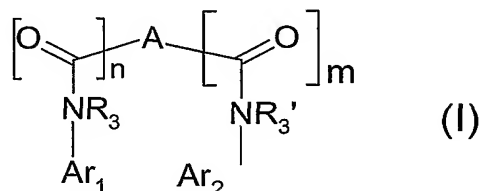
35

étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué

par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone ou un de ses sels et lorsque A représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.

La présente invention concerne notamment les composés ci-dessus caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- et diazine, plus particulièrement parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -CH=CH- et diazine, et encore plus particulièrement parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, et diazine tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les composés répondant à la formule (I) ci-dessous :



avec n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :

- - A représente:

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,
- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- ou
- ◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et diazine que peut représenter A, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

1. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- une benzamidine ou

- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro,

alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4

\* un noyau pyridyle

5

\* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,

10

étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n et m représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.

15

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phtalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

20

Dans les composés ci-dessus, les groupes diazines que peut représenter A sont de préférence des pyrimidines.

On préfère parmi les composés de formule (I) ci-dessus, ceux pour lesquels A est choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que notamment thiényle et pyridyle, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et pyrimidines tels que définis ci-dessus.

25

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent:

30

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant

35

1 à 4 atome de carbone ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une pyridine.

5 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que  $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

10 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite également les composés caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux thioalkyl, amino, alkylamino ou dialkylamino, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone et tout particulièrement  
 15 les composés caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un groupe méthylthio et éventuellement par un atome d'halogène.

La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

n, m, p et q, identiques ou différents, représentent l'entier 0 ou 1

20 • - A représente:

◇ un radical thiényle ou pyridyle,

un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou

◇ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou

25 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

-  $Ar_1$  et  $Ar_2$  identiques ou différents représentent

30 quand  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un

- radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- 5                      • une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- quand  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont différents
- $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour  $Ar_1$  et  $Ar_2$  ou
  - $Ar_1$  représente l'une des possibilités ci-dessus et  $Ar_2$
- 10                      représente
- \* un noyau pyridyle
  - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un
- 15                      hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
- ou un de ses sels.
- 20      La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle:
- n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1, p et q représentent l'entier 1
  - - A représente:
- 25                      ♦ un radical thiényle ou pyridyle,
- ♦ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- ou
- ♦ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les
- 30                      radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,
- R<sup>3</sup> et R'<sup>3</sup>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
  - $Ar_1$  et  $Ar_2$  identiques ou différents représentent
1. quand  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques :
- 35                      • un motif quinoléine éventuellement substitué par au

moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

5

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

10

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

\* un noyau pyridyle

15

\* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

20

ou un de ses sels.

La présente invention concerne ainsi particulièrement les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents

25

représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-, ou 4-alcoxy -quinolyl ou -quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

Parmi les composés de formule (I) de la présente invention, on peut citer les composés caractérisés en ce que R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent l'hydrogène.

30

Parmi les composés de formule (I) de la présente invention, on peut citer les composés caractérisés en ce que :

1 Ar<sub>1</sub> représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb

identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- 5 • une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2 Ar<sub>2</sub> représente

\* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou

\* un noyau pyridyle

- 10 \* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline, pipéridyle, pipérazinyle, morpholino, azépine, diazaazépine, éventuellement substitués par un ou
- 15 plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels.

On peut citer à titre de composés représentatifs de la formule (I) les composés suivants :

- 20 - l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- 25 - le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
- le N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téraphthalamide
- la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- 30 - la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine
- 35 - le chlorhydrate de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-

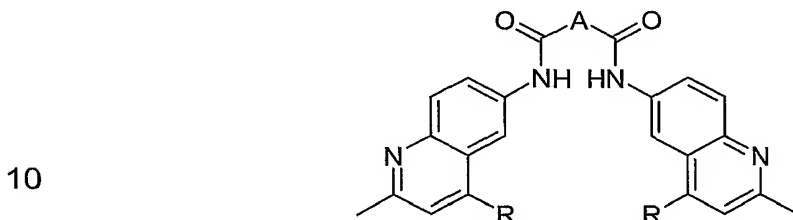


- méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - le N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-but-2-énediamide
- 5 - l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - le N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-1,4-
- 10 phénylènediacétamide,
- chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- 15 - chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- ou les sels ou d'autres sels de ces composés.
- 20 On peut citer plus particulièrement à titre de composés représentatifs de la formule (I) les composés suivants :
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
- 25 - la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine
  - le chlorhydrate de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-
- 30 méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]- l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

- l'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl)-quinolin-6-yl)-amide],

ou les sels ou d'autres sels de ces composés.

Parmi les produits de formule (I) de la présente invention on peut citer tout particulièrement les composés définis par la formule suivante :



dans laquelle R représente un groupement méthoxy, amino, ou diméthylamino et A représente un système aromatique.

Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

Les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus peuvent être préparés comme indiqué ci-après pour les produits de formule (I).

Les procédés de préparation des composés de formule (I)

20

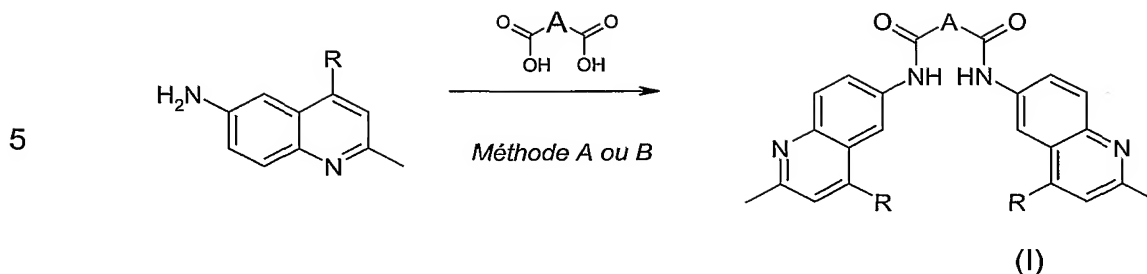


25

sont décrits ci-après.

Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus notamment par condensation de diacides et de quinaldines en utilisant la méthode A ou B qui sont décrites ci-après et qui sont illustrées dans la préparation des exemples de la présente demande ci-après. Ces méthodes ne sont pas limitatives et d'autres méthodes d'activation de mono- ou de di-acides pour former les dérivés amides correspondant peuvent être également utilisées. On peut se référer en cela à 'Comprehensive Organic Transformation' de Richard

C. Larock.



10 Les quinaldines peuvent notamment être préparées comme indiqué dans les références suivantes :

- J. Chem. Soc., 1953, 50 comme par exemple pour la préparation du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium,
- J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065 comme par exemple pour la préparation de la 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine

15 Méthode générale A

Selon une première méthode les produits de formule générale (I) peuvent être préparés après activation du diacide par le bromotripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate en s'inspirant des conditions décrites dans *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 1903-1908.

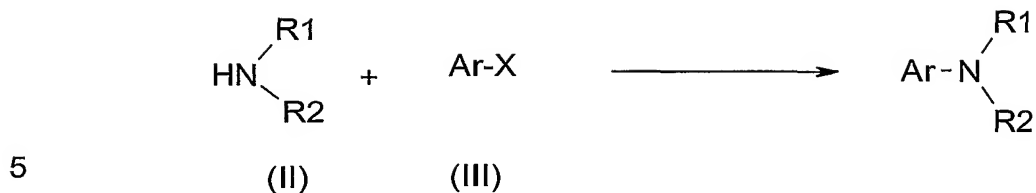
20 Méthode générale B

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (I) peuvent être également préparés en utilisant le chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium comme agent de couplage en reprenant les conditions décrites dans *Tetrahedron* 2001, 57, 1551-1558.

25 Le chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium a été préparé en reprenant les conditions décrites dans *Tetrahedron* 1999, 55, 13159-13170.

Méthode générale C

30 Une autre voie de synthèse générale des produits décrits dans les descriptions qui suivent consiste à faire réagir, selon une substitution nucléophile aromatique, un composé aminé (II) avec un dérivé (III) :



Le groupement Ar est un dérivé aromatique ou hétéroaromatique substitué ou non.

10 Le substituant X peut être un atome d'halogène ou un groupe activé tel qu'un groupe triflate (-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

Les substituants R1 et R2 représentent éventuellement au moins les substituants "cycle aromatique azoté et R<sub>3</sub>" ou "cycle aromatique ou non aromatique et R'<sub>3</sub>".

15 Cette réaction peut s'effectuer avec ou sans catalyseur (Pd ou Cu par exemple), avec ou sans base organique ou minérale.

Le composé aminé (I) peut être éventuellement activé en le transformant en amidure.

20 Il est entendu que les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus sous forme de bibliothèques, en appliquant les méthodes A, B ou C décrites ci-dessus en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

25 La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

30 Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux  
35 comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le

lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents  
5 complexants et de solvants.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés  
10 seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la  
15 steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la  
20 bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la  
25 daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,  
30 la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la  
35 cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leur prodrug.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

#### Oligonucléotides

Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

#### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2  $\mu$ M.

#### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de

1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80° C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20° C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

#### 15 Tm en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2  $\mu$ M dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90° C et refroidie lentement à 20° C, puis distribuée par aliquots de 600  $\mu$ l dans les cuves de fluorescence. 3  $\mu$ l d'eau (pour le contrôle) ou 3  $\mu$ l du produit à tester (stock à 200  $\mu$ M, concentration finale 1  $\mu$ M) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20° C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20° C, porté à 80° C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80° C, puis refroidi à 20° C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20° C et 80° C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces

- conditions, le  $T_m$  de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44° C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55° C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du  $T_m$ . Cette
- 5 augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

#### Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

- La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC
- 10 (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur.

- Une aliquote de  $10^5$  cellules est centrifugée à 3000xG et le
- 15 surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM,  $MgCl_2$  1mM, EGTA 1 mM,  $\beta$ -mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4° C et
- 20 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80° C.

#### Dosage de l'activité télomérase

- L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS (5'AATCGTTCGAGCAGAGTT<sup>3'</sup>), en
- 25 présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext (5'GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA<sup>3'</sup>).

- 30 Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl <sub>2</sub>	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
EGTA	1 mM



	dATP	50 $\mu$ M
	dGTP	50 $\mu$ M
	dCTP	50 $\mu$ M
	dTTP	50 $\mu$ M
5	Oligonucléotide TS	2 $\mu$ g/ml
	Oligonucléotide CXext	2 $\mu$ g/ml
	Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
	Taq DNA polymérase	1 U/ml
	alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 $\mu$ l
10	Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 $\mu$ l
	Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 $\mu$ l
	Eau bi-distillée QS	50 $\mu$ l

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20° C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 minutes à 30° C,  
1 minute à 90° C,  
suivis de 30 cycles de,  
30 secondes à 94° C,  
30 secondes à 50° C,  
et 1 minute 30 secondes à 72° C,  
suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72° C.

Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10  $\mu$ l est pipetée sous la couche d'huile et mélangée avec 5  $\mu$ l d'un tampon de dépôt contenant :

30	TBE	3X
	glycérol	32 % (P/V)
	Bleu de bromophénol	0.03 %
	Xylène cyanol	0.03 %

Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 1 heure sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier  
5 Whatmann 3 mm à 80° C pendant 1 heure.

L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil InstantImager (Pacard).

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du  
10 contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

$$\left( \frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle enzymatique} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la  
15 réaction télomérase (IC<sub>50</sub>) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 % de la réaction télomérase est  
20 notamment inférieure à 5 µM.

L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole expérimental suivant :

Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont  
25 cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbecco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml,  
30 streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sontensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de  $4 \times 10^4$  cellules/ml pour A549 et de  $1,5 \times 10^4$  cellules/ml

(0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01  $\mu$ M, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

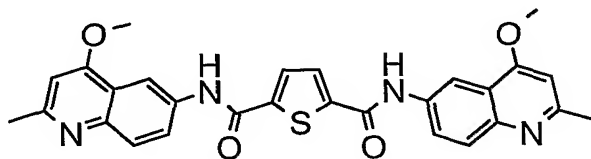
$$\left( \frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle cellules} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testé.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10  $\mu$ M.

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : Préparation de l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :

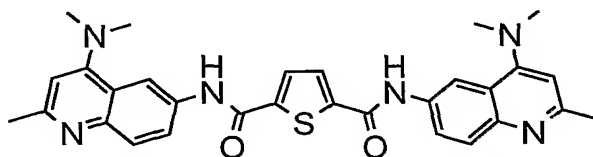


A une solution de 50 mg (0,29 mmoles) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 338 mg (0,72 mmoles) de bromotri-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et

0,304 cm<sup>3</sup> (1,7 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 15 minutes. On ajoute 164 mg (0,87 mmoles) de 4-méthoxy-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 5 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est repris à chaud par 8 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On laisse refroidir, on filtre sur un verre fritté et on lave le solide obtenu par 3 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, on obtient 150 mg de solide brun. Une partie de ce solide (50 mg) est reprise avec 10 2 cm<sup>3</sup> d'un mélange ternaire (chloroforme/méthanol/solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %) (12/6/1 en volumes). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 15 mg de l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) .:
- 2,63 (s : 6H) ; 4,08 (s : 6H) ; 6,96 (s : 2H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,06 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,16 (s : 2H) ; 8,62 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 10,69 (mf : 2H).

20 Exemple 2 : Préparation de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



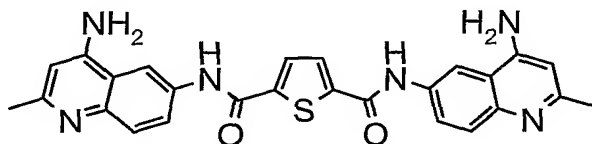
25

A une solution de 50 mg (0,29 mmoles) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 271 mg (0,58 mmoles) de bromotri-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 30 0,304 cm<sup>3</sup> (1,7 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 15 minutes. On ajoute 116 mg (0,58 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté, le solide

obtenu est lavé successivement par de l'acétonitrile (2 cm<sup>3</sup>) puis par de d'oxyde de diisopropyle (2 cm<sup>3</sup>), on obtient ainsi 40 mg de l'acide 2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,62 (s : 6H) ; 3,21 (mf : 12H) ; 6,87 (s : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,06 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,20 (s : 2H) ; 8,77 (s large : 2H) ; 10,82 (mf : 2H).

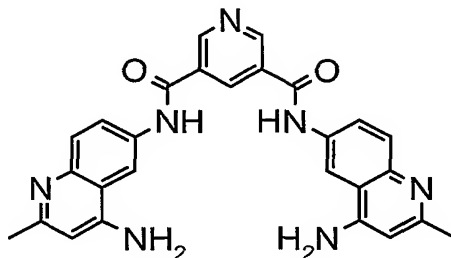
Exemple 3 : Préparation de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :



- 15 A une solution de 50 mg (0,29 mmole) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 270 mg (0,58 mmole) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,304 cm<sup>3</sup> (1,7 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est
- 20 agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 15 minutes. On ajoute 100 mg (0,58 mmole) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est précipité par de l'acétonitrile (1 cm<sup>3</sup>) l'insoluble est filtré sur un verre fritté puis lavé par de d'oxyde de diisopropyle (1 cm<sup>3</sup>). On
- 25 obtient 96 mg de solide. Une partie de ce solide (26 mg) est reprise avec de l'éthanol (1 cm<sup>3</sup>). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 16 mg de l'acide 2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 30 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,55 (s : 6H) ; 6,57 (s : 2H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,02 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,24 (s : 2H) ; 8,70 (s large : 2H) ; 10,93 (mf : 2H).

Exemple 4 : Préparation de l'acide-3,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :

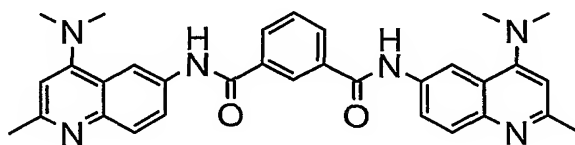
5



- 10 A une solution de 48 mg (0,29 mmole) d'acide 3,5-pyridine dicarboxylique dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 270 mg (0,58 mmole) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,304 cm<sup>3</sup> (1,7 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est
- 15 agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 10 minutes. On ajoute 100 mg (0,58 mmole) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté, le solide obtenu est lavé successivement par de l'acétonitrile (3 cm<sup>3</sup>) puis par de d'oxyde de
- 20 diisopropyle (3 cm<sup>3</sup>), on obtient ainsi 55 mg d'un solide qu'on reprend par avec 2 cm<sup>3</sup> d'un mélange ternaire (chloroforme/méthanol/solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %) (12/6/1 en volumes). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 47 mg de l'acide-3,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de poudre beige dont les
- 25 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, à une température de 373K, en ppm) : 2,55 (s : 6H) ; 6,61 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 7,82 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,01 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,55 (s large : 2H) ; 9,00 (mf : 1H) ; 9,36 (s large : 2H) ; 10,65 (mf : 1H).

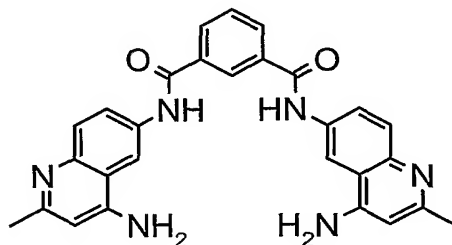
- 30 Exemple 5 : Préparation du N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide:



A une solution de 60 mg (0,36 mmole) d'acide isophtalique dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 337 mg (0,72 mmole) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,379 cm<sup>3</sup> (2,17 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 10 minutes. On ajoute 145 mg (0,72 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient ainsi 49 mg du N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide sous forme de solide crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,62 (s : 6H) ; 3,24 (mf : 12H) ; 6,86 (s : 2H) ; 7,78 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,17 (d très large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,25 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,70 (s large : 1H) ; 8,83 (s large : 2H) ; 10,87 (s large : 2H).

Exemple 6 : Préparation du N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide :

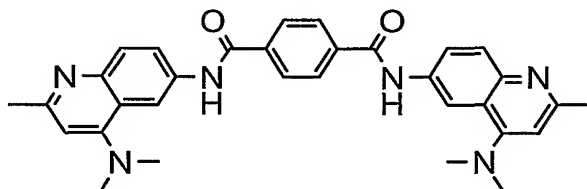


A une solution de 100 mg (0,60 mmole) d'acide isophtalique dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement, 561 mg (1,2 mmole) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,630 cm<sup>3</sup> (3,6 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à

- une température voisine de 20° C pendant environ 10 minutes. On ajoute 208 mg (1,2 mmole) de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
- 5 une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, filtré sur un verre fritté puis lavé par 3 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. La poudre marron ainsi obtenue est purifiée par chromatographie FLASH sur cartouche BOND-ELUT (27 mm de diamètre) garnie de 20 g de silice (15-35 µm) conditionnée puis éluée avec un mélange
- 10 (dichlorométhane/méthanol ammoniacal 2M) (75-25 en volumes). Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40° C. On obtient ainsi 77 mg de N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide sous forme de poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,48 (s : 6H) ; 6,52 (s : 2H) ; 7,27 (mf : 4H) ; 7,76 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,78 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,92 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,56 (d large, J = 2 Hz : 2H) ; 8,70 (mt : 1H) ; 10,71 (s large : 2H)

Exemple 7 : Préparation du N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-

20 téréphthalamide



- A une solution de 48 mg (0,29 mmole) d'acide téréphthalique et de 128 mg (0,64 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinoline dans 6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20° C, est ajouté, 177 mg
- 30 de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20° C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est repris successivement avec 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, le précipité ainsi obtenu est filtré lentement sur cartouche BOND-ELUT de 6 cm<sup>3</sup> munie d'un fritté.

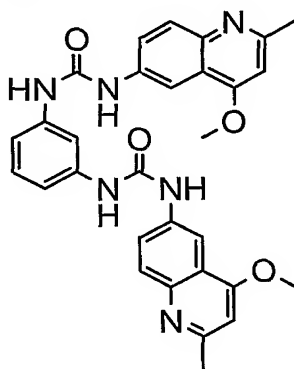


L'insoluble obtenu est lavé à d'oxyde de diisopropyle puis séché par circulation d'argon. On obtient ainsi 154 mg de N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téréphthalamide sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373K, en ppm) : 2,70 (s : 6H) ; 3,44 (s : 12H) ; 6,87 (s : 2H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,23 (s : 4H) ; 8,27 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,94 (s large : 2H) ; 10,64 (s large : 2H).

- 10 Exemple 8 : Préparation de la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée :

15



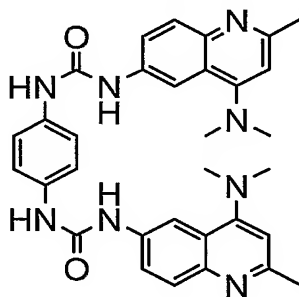
- 20 Une solution de 50 mg de phénylène-1,3-diisocyanate et 235,1 mg de 6-amino-4-méthoxy-2-méthyl-quinoline dans 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20° C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté, et le résidu solide est rincé avec 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Le filtrat ainsi obtenu est dilué avec 2 cm<sup>3</sup> de
- 25 diméthylformamide, puis on ajoute 333 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 419 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant 19 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol
- 30 (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C. On obtient ainsi 0,404 g d'une suspension marron-violet. A ce mélange réactionnel sont ajoutés 7 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 333 mg de résine polystyrèneisocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g). La suspension obtenue est

- agitée à une température voisine de 60° C pendant 19 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C, repris avec un mélange
- 5 dichlorométhane-méthanol, et concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C. On obtient ainsi 81 mg d'une poudre violette, qui est purifiée par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (Flashpack, 10 g de silice, granulométrie 0,015 - 0,035 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Les
- 10 fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C. On obtient 54 mg de 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'une poudre blanche-rosée.
- 15 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, en ppm) : 2,63 (s : 6H) ; 4,08 (s : 6H) ; 6,96 (s : 2H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,06 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,16 (s : 2H) ; 8,62 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 10,69 (mf : 2H).

Exemple 9 : Préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée

20

25



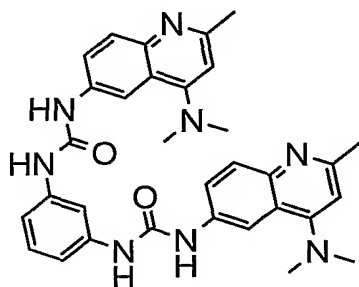
30

Une solution de 25 mg de phénylène-1,4-diisocyanate et 62,8 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20° C pendant 5 heures. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 218 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 42 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant 17 heures, filtrée sur fritté,

puis le résidu solide est lavé avec 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous flux d'air à une température voisine de 50° C. On obtient ainsi 42,4 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'un solide jaune.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,56 (s : 6H) ; 3,05 (mf : 12H) ; 6,79 (s : 2H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 4H) ; 7,60 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,38 (mf : 2H) ; 8,70 (s large : 2H) ; 8,99 (mf : 2H).

Exemple 10 : Préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée



Une solution de 25 mg de phénylène-1,3-diisocyanate et 125,8 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 5 heures. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 437 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 83,2 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ 20 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C, et le résidu obtenu est coévaporé dans les mêmes conditions que précédemment successivement avec du toluène, de l'eau, du dichlorométhane, et du méthanol. On obtient ainsi 113 mg d'un solide jaune. Ce solide est repris avec 2 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, filtré sur fritté, filtré sur cartouche de Célite. Le résidu insoluble est lavé avec 1 cm<sup>3</sup> de

diméthylsulfoxyde et 1 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le filtrat obtenu est centrifugé (5 minutes à 3000 tours/min), et le liquide surnageant est purifié par HPLC en 7 injections (colonne : C18 Waters, 5 M ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07 %) de 95-5 à 5-95 en 25 minutes). Les fractions

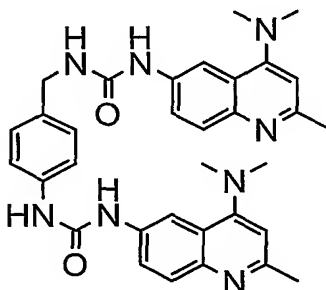
5 contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50° C. On obtient 25,8 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'un solide crème.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,65 (s : 6H) ; 3,41 (s : 12H) ; 6,88 (s : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; 7,67 (mf : 1H) ; 7,83 (mt : 4H) ; 8,69 (s large : 2H) ; 9,09 (s large : 2H) ; 9,35 (mf : 2H).\*

Exemple 11 : Préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-tolyl}-urée

15

20



Une solution de 0,025 cm<sup>3</sup> de tolylène-1,4-diisocyanate et 70,4 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ

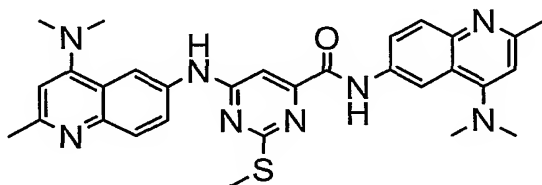
25 18 heures. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 232 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,51 mMol/g) et 47 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant environ

30 23 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 4 fois 2 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous flux d'air à une température voisine de 40° C, puis reconcentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient ainsi 83 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-

3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-tolyl}-urée sous forme d'un solide collant marron.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 3,06 (s : 6H) ; 3,08 (s : 6H) ; 4,30 (d, J = 5,5 Hz : 2H) ; 6,71 (mt : 1H) ; 6,77 (s : 1H) ; 6,79 (s : 1H) ; 7,28 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,47 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,60 (mt : 2H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,39 (s large : 2H) ; 8,87 (s large : 1H) ; 8,97 (s large : 1H) ; 9,11 (s large : 1H).

Exemple 12 : Préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique



Une solution de 54 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est chauffée à une température voisine de 80° C pendant environ 20 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20° C, on ajoute au milieu réactionnel 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est purifié par HPLC (colonne : C18 Waters, 5 M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07 %) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient 23 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, en ppm) : 2,64 (s : 6H) ; 2,73 (s : 3H) ; 3,45 (s : 6H) ; 3,48 (s : 6H) ; 6,81 (s large : 1H) ; 6,84 (s large : 1H) ;

7,28 (s : 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,98 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,22 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,90 (d large, J = 2 Hz : 1H) ; 8,97 (s large : 1H) ; 10,60 (s large : 1H) ; 10,80 (s large : 1H) ; 14,12 (mf : 1H).

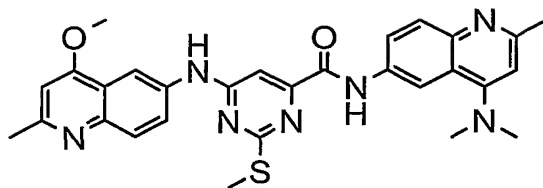
5 L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante :

A une solution de 400 mg du chlorure de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20° C, sont ajoutés successivement 1,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 800 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline. 10 Après environ 20 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le milieu réactionnel est dilué avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est dissout dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde et purifié par HPLC (colonne : C18 15 Waters, 5M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07 %) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient 520 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique. 20

A une solution de 2 g de l'acide 6-hydroxy-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de phosphoryle, est ajouté, à une température voisine de 20° C, 1,1 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylaniline. Le mélange 25 réactionnel bleu ainsi obtenu est chauffé à une température voisine de 100° C pendant environ 2,5 heures. L'excès de chlorure de phosphoryle est ensuite distillé à pression atmosphérique. Le chlorure de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique ainsi obtenu est utilisé en l'état pour l'étape suivante.

30 Exemple 13 : L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique

5



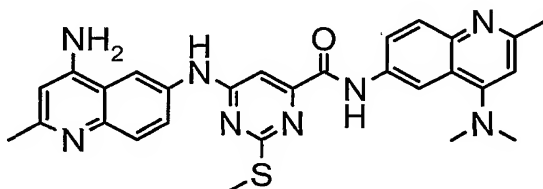
L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique :

A partir de 19 mg de 6-amino-4-méthoxy-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on obtient 15 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,65 (s : 3H) ; 2,79 (s : 3H) ; 2,85 (s : 3H) ; 3,47 (s : 6H) ; 4,27 (s : 3H) ; 6,87 (s large : 1H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,47 (s large : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,04 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,34 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,93 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 9,18 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,81 (s large : 1H) ; 10,84 (s large : 1H) ; 13,93 (mf : 1H).

**Exemple 14 :** Préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique

30



L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-

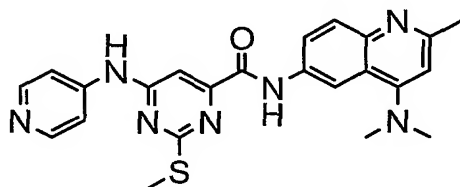
2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique :

- 5 A partir de 19 mg de 6-amino-4-amino-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on obtient 12 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, en ppm) : 2,66 – 2,77 – 2,81 et 2,82 (4 s : 9H en totalité) ; 3,47 (s : 6H) ; 6,90 (s large : 1H) ; 7,37 (s large : 1H) ; 7,70 (mf : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,15 (mt : 2H) ; 8,35 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,81 (mf : 1H) ; 8,96 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,79 (mf : 1H) ; 15 10,81 (s large : 1H) ; 13,99 (mf : 1H).

Exemple 15 : Préparation de L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique

20



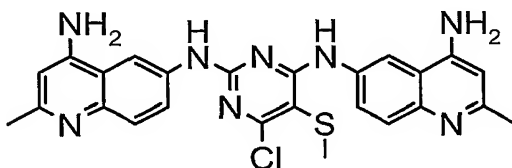
- 25 L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 2-méthylsulfanyl-6-(pyridin-4-ylamino)-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique :
- 30 A partir de 9,4 mg de 4-amino-pyridine, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on obtient 9 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 2-méthylsulfanyl-6-(pyridin-4-ylamino)-pyrimidine-4-carboxylique.



Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373K, en ppm) : 2,69 (s : 3H) ; 2,74 (s : 3H) ; 3,48 (s : 6H) ; 6,88 (s : 1H) ; 7,37 (s : 1H) ; 7,79 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,29 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,53 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 8,94 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,29 (mf : 1H) ; 10,56 (s large : 1H).

Exemple 16 : Préparation de La N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine

10



15 Un mélange de 43 mg de N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine et 55 mg de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, est porté au reflux pendant environ 3 heures, laissé à une température voisine de 20° C pendant environ 16 heures puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une

20 température voisine de 40° C, puis le résidu obtenu est purifié par HPLC (colonne : C18 Waters, 5 M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07 %) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient

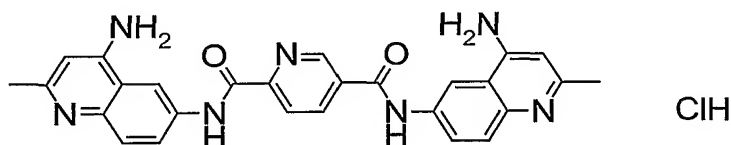
25 12 mg de N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine sous forme d'un solide écru.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 353K, en ppm) : 2,40 (s : 3H) ; 2,61 (s : 3H) ; 2,63 (s : 3H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,68 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,98 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,99 (mf : 2H) ; 8,18 (mf : 2H) ; 8,23 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,29 (s large : 1H) ; 8,45 (s large : 1H) ; 9,25 (s large : 1H) ; 9,88 (s large : 1H) ; 13,23 (mf étalé : 1H).

La N N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine peut être préparée en opérant de la façon suivante :

- A une solution de 1 g de 2,4,6-trichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine 6 cm<sup>3</sup> de 2-butanone, à une température voisine de 0° C, on ajoute par portions 1,1 g de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline, puis à une température voisine de 20° C, 0,434 cm<sup>3</sup> de soude à 30 %. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le milieu réactionnel est filtré, le résidu solide est rincé avec de la 2-butanone, avec de l'acétone, puis séché à l'air. On obtient ainsi 875 mg d'une poudre beige qui est purifiée par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (Flashpack, 50 g de silice, granulométrie 0,015 - 0,035 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol ammoniacal 2N (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40° C. On obtient 80 mg de N-N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine sous forme d'un solide blanc cassé.
- La 2,4,6-trichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine peut être préparée comme décrit dans : Mattioda, Georges ; Obellianne, Pierre ; Gauthier, Henri ; Loiseau, Gérard ; Millischer, René ; Donadieu, Anne M. ; Mestre, Michel. Synthesis and pharmacological properties of 4-piperazino-5-méthylthiopyrimidines. Selection of new antiemetic agents. J. Med. Chem. (1975), 18(6), 553-9.

Exemple 17 : Préparation du chlorhydrate de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

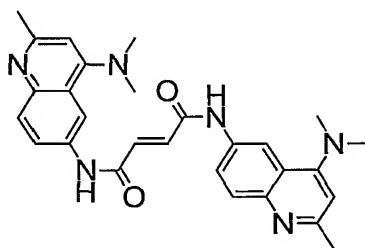


- A une solution de 50 mg (0,29 mmole) d'acide-2,5-pyridine dicarboxylique et de 114 mg (0,66 mmole) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, est ajouté, 183 mg de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est repris successivement avec 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, le précipité ainsi obtenu est filtré lentement sur cartouche BOND-ELUT de 6 cm<sup>3</sup> munie d'un fritté.

L'insoluble obtenu est lavé par 3 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle puis séché sous vide à température voisine de 20°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 134 mg d'acide-2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,59 (s : 6H) ; 6,62 (s : 2H) ; 7,92 et 7,95 (2 d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,10 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,32 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,50 (mf : 4H) ; 8,71 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,78 et 8,80 (2 s large : 2H) ; 9,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 11,10 (s : 1H) ; 11,22 (s : 1H).

**Exemple 18 :** Préparation du N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-but-2-énediamide

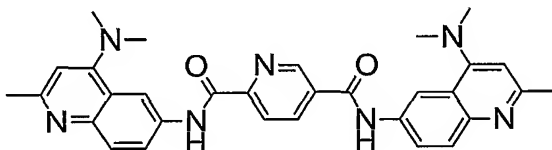


A une solution de 11.6 mg (0,1 mmole) d'acide fumarique dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C sont ajoutés successivement, 61 mg (0,22 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium puis 44.3 mg (0,22 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 19 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté de porosité N°3, puis lavé par 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. Le brut ainsi obtenu est solubilisé dans un mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (90-10 en volumes) puis déposé sur une plaque préparative 20 x 20 MERCK de référence 1.05744 d'épaisseur 0,5 mm. Après élution dans le mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (90-10 en volumes) on isole le produit en reprenant la silice par un mélange (dichlorométhane / méthanol (80-20 en volumes).

Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient ainsi 19 mg du N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-but-2-énediamide sous forme de solide orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,56 (s : 6H) ; 3,00 (s : 12H) ; 6,81 (s : 2H) ; 7,31 (s : 2H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz: 2H); 7,85 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,61 (s large : 2H) ; 10,79 (s large : 2H).

Exemple 19 : Préparation de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



10

A une solution de 50 mg (0,29 mmole) d'acide-2,5-pyridine dicarboxylique dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 183 mg (0.66 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthyl-morpholinium puis 133 mg (0,66 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine. On ajoute 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 20 heures. Le mélange réactionnel est repris par 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, filtré sur verre fritté puis lavé par 2 x 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. L'insoluble obtenu est séché sous vide à température voisine de 20°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 157 mg d'acide-2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

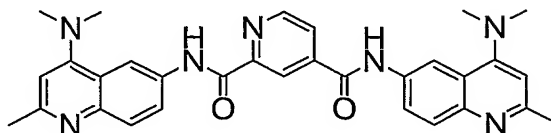
15

20

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,67 (s : 6H) ; 3,42 et 3,44 (2 s larges : 12H) ; 6,90 et 6,92 (2 s : 2H) ; de 7,90 à 8,05 (mt : 2H) ; 8,25 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,46 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 9,00 et 9,06 (2 s larges : 2H) ; 9,34 (s large : 1H) ; 11,25 (s large : 1H) ; 11,42 (s large : 1H) ; 13,56 (mf : 2H).

25

Exemple 20 : Préparation de l'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

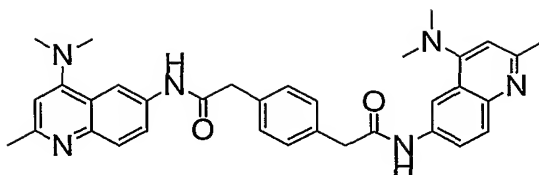


- A une solution de 50 mg (0,3 mmole) d'acide -2,4-pyridine dicarboxylique dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 183 mg (0.66 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium puis 133 mg (0,66 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinoline. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 17 heures.
- 10 Le mélange réactionnel est repris par 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, filtré sur verre fritté puis lavé par 2 x 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. Le brut ainsi obtenu est solubilisé dans un mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (90-10 en volumes) puis déposé sur 4 plaques préparatives 20 x 20 MERCK de référence 1.05744 d'épaisseur 0,5 mm. Après élution par
- 15 le mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (90-10 en volumes) on isole le produit en reprenant la silice par un mélange (dichlorométhane / méthanol (80-20 en volumes).

Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient ainsi 66 mg d'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide jaune vif dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,59 et 2,60 (2 s : 6H) ; 3,01 et 3,03 (2 s : 12H) ; 6,82 et 6,84 (2 s : 2H) ; 7,84 et 7,86 (2 d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,04 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,14 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,23 (dd, J = 6,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,66 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,80 (s large : 1H) ; 8,93 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 9,02 (d, J = 6,5 Hz : 1H) ; 10,99 (s : 1H) ; 11,09 (s : 1H).

Exemple 21 : Préparation du N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-1,4-phénylènediacétamide.

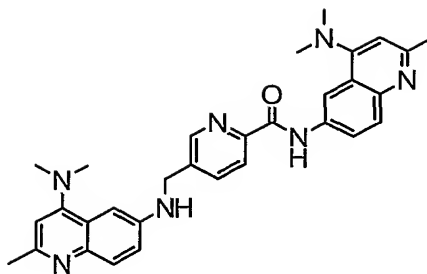


A une solution de 29.1 mg (0,15 mmole) d'acide 1,4-phénylènediacétique dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 91.3 mg (0.33 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium puis 66.4 mg (0,33 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinoline. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 18 heures.

Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm<sup>3</sup> de toluène puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le solide jaunâtre ainsi obtenu est purifié par chromatographie FLASH sur cartouche BOND-ELUT (27 mm de diamètre) garnie de 25 g de silice (15-35 µm) conditionnée puis éluée avec un mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (90-10 en volumes) à un débit de 10 cm<sup>3</sup> par minutes. Les fractions comprises entre 180 et 250 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-1,4-phénylènediacétamide sous forme de meringue dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,51 (s : 6H) ; 2,93 (s : 12H) ; 3,69 (s : 4H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,04 (s : 4H) ; 7,71 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,49 (d, J = 2,5 Hz : 2H) ; 10,40 (s large : 2H).

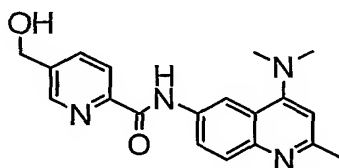
Exemple 22 : Préparation du chlorhydrate de l'acide-5- [(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-méthyl]-pyridine-2-carboxylique-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



A une solution de 75 mg (0,22 mmole) d'acide-5-hydroxyméthylpyridine-2-carboxylique-[(diméthylamino-4-méthyl-2-quinolin-6-yl)-amide] (préparé comme indiqué ci-dessous en a)), de 89 mg (0,44 mmole) de  
5 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine et 175 mg (0,67 mmole) de triphénylphosphine dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane stabilisé sur amylène, purgée à l'argon, à une température voisine de 20°C, est ajouté 63 µl (0,4 mmole) d'azodicarboxylate d'éthyle. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 15 heures. Le mélange  
10 réactionnel est déposé sur une cartouche BOND-ELUT VARIAN de référence 1225-6054 contenant 3 g de phase SCX conditionnée au dichlorométhane. La cartouche est lavée successivement au dichlorométhane (10 cm<sup>3</sup>) et au méthanol (10 cm<sup>3</sup>) avant d'être éluée au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à  
15 sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40 °C. On obtient ainsi 179 mg de brut. 46 mg du brut précédent sont repris par une solution normale d'acide chlorhydrique (338 µl), la solution ainsi obtenue est déposée sur une cartouche Flash de 16 mm de diamètre contenant 2,5 g de phase Waters OASIS de référence WAT020585 conditionnée au méthanol  
20 puis à l'eau. On élue en procédant par un gradient d'élution dans un système méthanol/eau passant de 100 % d'eau à 100 % de méthanol en 40 minutes à un débit de 10 cm<sup>3</sup> par minutes et une collecte de 0,5 minutes par tubes. Les fractions 75 à 80 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 4 mg du chlorhydrate de l'acide-5-  
25 [(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-méthyl]-pyridine-2-carboxylique-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 353 K,  $\delta$  en ppm) : 2,50 (s : 3H) ; 2,57 (s : 3H) ; 2,79 (s : 6H) ; 3,03 (s : 6H) ; 4,60 (d,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 6,42 (t,  $J = 6$  Hz : 1H) ; 6,66 (s : 1H) ; 6,77 (s : 1H) ; 6,86 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,21 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,63 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ;  
 5 7,81 (d,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 8,01 (dd,  $J = 10$  et 2,5 Hz : 1H) ; 8,08 (d très large,  $J = 10$  Hz : 1H) ; 8,17 (d,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 8,69 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 8,81 (s large : 1H) ; 10,57 (s large : 1H).

a) Préparation de l'acide-5-hydroxyméthylpyridine-2-carboxylique-[(diméthylamino-4-méthyl-2-quinolin-6-yl)-amide]



10

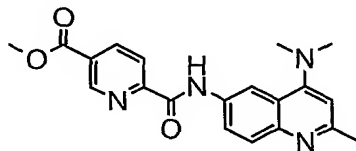
A une solution de 200 mg (0,549 mmole) d'acide 5-(méthoxycarbonyl)-pyridine-2-carboxylique-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] (préparé comme indiqué ci-dessous en b)) dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, est ajouté  
 15 275  $\mu\text{l}$  (0,55 mmole) d'une solution de borohydrure de lithium 2M dans le tétrahydrofurane. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 15 heures.

Le milieu réactionnel est repris par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique  
 20 est séchée avec du sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 170 mg d'acide-5-hydroxyméthylpyridine-2-carboxylique-[(diméthylamino-4-méthyl-2-quinolin-6-yl)-amide] sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,57 (s : 3H) ;  
 25 3,02 (s : 6H) ; 4,71 (d,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 5,53 (t,  $J = 6$  Hz : 1H) ; 6,80 (s : 1H) ; 7,81 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,02 (dd,  $J = 8$  et 2 Hz : 1H) ; 8,10 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 8,20 (d,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 8,73 (d,  $J = 2$  Hz : 1H) ; 8,78 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 10,91 (s : 1H).



b) Préparation de l'acide 5-(méthoxycarbonyl)-pyridine-2-carboxylique-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

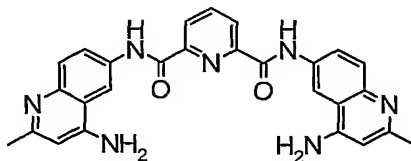


A une solution de 452 mg (2,5 mmoles) d'acide-5-  
 5 (méthoxycarbonyl)pyridine-2-carboxylique et 503 mg (2,5 mmoles) de  
 4-diméthylamino-6-amino-quinoline dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide,  
 sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont  
 ajoutés successivement, 674 µl (4,33 mmoles) de diisopropylcarbodiimide et  
 486 mg (3,6 mmoles) d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée  
 10 à une température voisine de 20°C pendant environ 15 heures.

Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche MEGA BOND ELUT  
 VARIAN de référence 1225-6065 contenant 20 g de phase SCX  
 conditionnée au diméthylformamide. La cartouche est lavée successivement  
 au diméthylformamide (30 cm<sup>3</sup>) et au méthanol (30 cm<sup>3</sup>) avant d'être éluée  
 15 au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées  
 à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.  
 On obtient ainsi 400 mg d'acide 5-(méthoxycarbonyl)-pyridine-2-  
 carboxylique-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme  
 d'un insoluble brun.

20 Analyse par CCM Merck 60 F<sub>254</sub> : 0,31 dans (dichlorométhane / méthanol)  
 (9/1) (V/V)

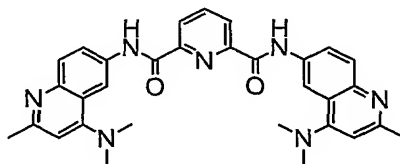
Exemple 23 : Préparation du chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine  
 dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



A une solution de 25 mg (0,15 mmole) d'acide-2,6-pyridine dicarboxylique et de 57 mg (0,33 mmole) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, est ajouté 91 mg (0,33 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 15 heures. Le mélange réactionnel est repris successivement avec 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, le précipité ainsi obtenu est filtré lentement sur cartouche BOND-ELUT de 6 cm<sup>3</sup> munie d'un fritté. L'insoluble obtenu est lavé par 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol, repris par 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle puis séché sous vide à température voisine de 20°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 47 mg du chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme d'une poudre grise dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,63 (s : 6H) ; 6,65 (s : 2H) ; 8,01 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,39 (dd, J = 9 et 7 Hz : 1H) ; de 8,40 à 8,55 (mt : 4H) ; 8,74 (mf : 4H) ; 8,94 (s large : 2H) ; 11,70 (s : 2H) ; de 13,30 à 14,50 (mf étalé : 1H).

20 Exemple 24 : Préparation du chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



A une solution de 25 mg (0,15 mmole) d'acide-2,6-pyridine dicarboxylique et de 66 mg (0,33 mmole) de 4-diméthylamino-6-amino-quinoline dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, est ajouté, 91 mg (0,33 mmole) de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 15 heures. Le mélange réactionnel est repris avec 3 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, le précipité ainsi obtenu est filtré lentement sur cartouche BOND-ELUT de 6 cm<sup>3</sup> munie d'un fritté. L'insoluble obtenu est

lavé par 3 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle puis séché sous vide à température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 74 mg du chlorhydrate de l'acide-2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylaminoamino-2-méthylquinolin-6-yl)-amide] sous forme d'un solide sombre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 2,67 (s : 6H) ; 3,48 (s large : 12H) ; 6,91 (s : 2H) ; 7,98 (mt : 2H) ; 8,36 (dd, J = 9 et 7 Hz : 1H) ; 8,47 (mt : 2H) ; 8,54 (d très large, J = 9 Hz : 2H) ; 9,25 (s large : 2H) ; 11,88 (s très large : 2H) ; de 13,50 à 14,30 (mf étalé : 1H).

- 10 Exemple 25 : Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

Le tableau qui suit donne des résultats biologiques obtenus selon les protocoles indiqués ci-dessus pour les produits de la présente demande.

Exemple	G4 Tm	Inhibition de la télomérase Test TRAP (IC50, $\mu$ M)
	(différentiel de stabilisation du G4 en ° C, produit testé à 1 mM)	
1	2.5	1.7
2	10.5	0.9
3	1.7	0.95
6	16	0.31
7	2	1.5
8	2.5	0.75
9	11.5	0.8
16	5	0.55
17	5.5	0,3
18	9	1,2
19	16	0,6
20	nt	1,1
21	3	1,3
22	4	2.9
23	23	0.2
24	15.6	0.5

REVENDICATIONS

- 1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :
- cycle aromatique azoté –  $(NR_3)_p$  –  $(CO)_n$ - répartiteur –  $(CO)_m$  –  $(NR'_3)_q$  -
- 5 cycle aromatique ou non aromatique avec n, m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,
- dans laquelle
- le cycle aromatique azoté, représente :
    - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
    - 10 - un groupe  $N(Ra)(Rb)$  dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
      - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
    - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
    - ◇ une benzamidine ou
    - 15 ◇ une pyridine
    - le cycle aromatique ou non aromatique représente
      - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
        - un groupe  $N(Ra)(Rb)$  dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
        - 20 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
      - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
      - ◇ une benzamidine ou
      - ◇ une pyridine ou
      - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène,
      - 25 alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
      - ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou
      - 30 tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
    - $R_3$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de

l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

• le répartiteur représente :

- ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote
- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, -le radical -CH=CH-, ou
- ◇ un groupe diazine,
- les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine
- étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-

thiényle-, -thiényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine tels que définis à la revendication 1.

4 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, un radical phényle,  
5 -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, -CH=CH-, et diazine tels que définis à la revendication 1.

5 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, un radical phényle,  
10 -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, et diazine tels que définis à la revendication 1.

6 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, un radical phényle,  
-NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et  
15 diazine tels que définis à la revendication 1.

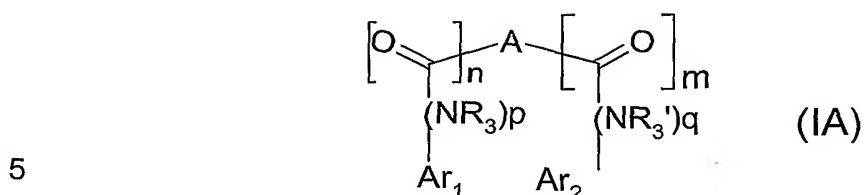
7 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes hétérocycliques parmi lesquels le répartiteur peut être choisi sont les groupes thiényle et pyridyle.

8 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes thiényle, pyridyle, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et diazine  
20 tels que définis à la revendication 1.

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines.

25 10 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

11 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



avec  $n, m, p$  et  $q$  identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :

- A représente:

- 10    ♦ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,  
       ♦ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, -thiényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-,  
 15    ou  
       ♦ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, -thiényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine que peut représenter A, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- 25 - R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
- 30 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
  - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- 35 • une benzamidine ou

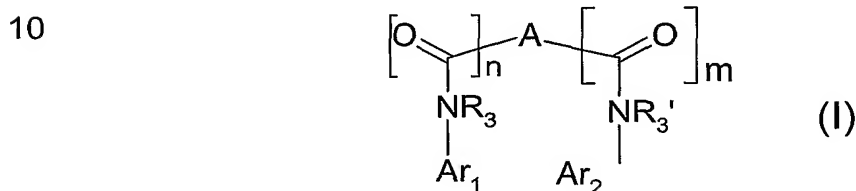


- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4 quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
  - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
  - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
    - \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
    - \* un noyau pyridyle
    - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,
- étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels et lorsque A représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.
- 12 - Composés selon la revendication 11 caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrimidines.
- 13 - Composés selon la revendication 11 ou 12 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et pyrimidines.
- 14 - Composés selon la revendication 11 ou 12 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-

NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -CH<sub>2</sub>-thiényle-, le radical -CH=CH-, et pyrimidines.

- 15 - Composés selon la revendication 11 ou 12 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et pyrimidines.

16 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



- 15 avec n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :
- - A représente:
    - ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,
    - 20 ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- ou
    - ◇ un groupe diazine,
  - les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et diazine que peut représenter A,
  - 25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - 30 - R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
  - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
    - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- 5
  - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - une benzamidine ou
  - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4 quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
- 10
  - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
  - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
    - \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou
    - 15 plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkénylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
    - \* un noyau pyridyle
    - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou
    - 20 tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,
- 25
 

étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n et m représentent 1 et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.
- 30
 

17 - Composés selon la revendication 11, 12 ou 16 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que notamment thiényle et pyridyle, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- et pyrimidines.

18 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes

caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

19 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent:

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
- 5       - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- 10   • une pyridine

- 20 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants: 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est
- 15   éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

- 21 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux thioalkyl, amino, alkylamino ou dialkylamino, radicaux dans lesquels les groupes alkyle
- 20   possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

22 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un groupe méthylthio et éventuellement par un atome d'halogène.

- 23 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils ont
- 25   une activité inhibitrice des télomérases.

24 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

25 - Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle:

- 30   • n, m, p et q, identiques ou différents, représentent l'entier 0 ou 1
- - A représente:

- ◇ un radical thiényle ou pyridyle,  
 un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou  
 ◇ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 5 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,
- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
- 10 quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de
- 15 carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
  - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
- 20 • Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
- \* un noyau pyridyle
  - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement
- 25 substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4 ou un de ses sels.
- 26 - Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle :
- 30 • n et m identiques ou différents, représentent l'entier 0 ou 1 et p et q représentent l'entier 1
- - A représente:
    - ◇ un radical thiényle ou pyridyle,
    - ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH- ou
- 35

- ◇ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,
- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
    - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
  - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
  - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
    - \* un noyau pyridyle
    - \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4 ou un de ses sels.
- 27 - Composés selon la revendication 26 caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-, ou 4-alcoxy -quinolyl ou -quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.
- 28 - Composés selon l'une quelconque des revendications 26 et 27 caractérisés en ce que R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> représentent l'hydrogène.
- 29 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que :

1. Ar<sub>1</sub> représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- 5           - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2. Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- 10    \* un noyau pyridyle
- \* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline, pipéridyle, pipérazinyle, morpholino, azépine, diazaazépine, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en
- 15    C1-C4 ou alkénylène en C2-C4 ou un de ses sels.

30 - Composés de formule (I) choisis parmi :

- l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- 20    - l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
- 25    - le N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téraphthalamide
- la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
  - la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- 30    - la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine
- le chlorhydrate de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- 35

- le N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-but-2-énediamide
  - l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - l'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - 5 - le N,N'-Bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-1,4-phénylènediacétamide,
  - chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - 10 - acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - chlorhydrate de l'acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - acide -2,6-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - 15 ou les sels ou d'autres sels de ces composés.
- 31 - Composés selon la revendication 30 choisis parmi :
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
  - 20 - la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
  - la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine
  - le chlorhydrate de l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - 25 - l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - l'acide -2,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
  - 30 - l'acide -2,4-pyridine dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide],
- ou les sels ou d'autres sels de ces composés.



32 - Utilisation des composés de la revendication 11, 16, 25 ou 26 comme produit pharmaceutique à usage humain.

33 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.

5 34 - Associations selon la revendication 33 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et  
10 composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

15 35 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.

36 - Associations selon l'une quelconque des revendications 33 à 35 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.